

CARBOSTYRIL DERIVATIVES

<p>[71] Applicant: OTSUKA PHARMACEUT CO LTD</p> <p>[72] Inventors: SATO TADAO; TAFUSA FUJIO; TONE HITOSHI; NAKAGAWA KAZUYUKI</p> <p>[21] Application No.: JP51149068</p> <p>[22] Filed: 19761210</p> <p>[43] Published: 19780630</p> <p><u>Go to Fulltext</u></p>	<p>[No drawing]</p>
<p>[57] Abstract: PURPOSE: Carbostyryl derivatives I (X, Y are H, halogen, cyano, carboxyl, carboalkoxy, lower alkyl, lower alkoxy; R is H, (substituted) alkyl, aralkyl, alkenyl; dotted line is single or double bond); e.g. 6-(N'-benzoylthiureido)-3, 4dihydrocarbostyryl. COPYRIGHT: (C)1978,JPO&Japio</p> <p>[51] Int'l Class: C07D21538 A61K03147</p>	

⑩日本国特許庁
公開特許公報

⑪特許出願公開
昭53—73570

⑫Int. Cl.² 識別記号 ⑬日本分類 庁内整理番号 ⑭公開 昭和53年(1978)6月30日
C 07 D 215/38 # 16 E 432 7009—44
A 61 K 31/47 A D Z 30 G 133.32 6617—44 発明の数 1
30 H 612 5727—44 審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑮カルボスチリル誘導体

⑯発明者 利根 齊

徳島市川内町加賀須野463—10

⑰特 願 昭51—149068

同

中川 暈之

⑱出 願 昭51(1976)12月10日

徳島市川内町大松774番地

⑲発明者 佐藤忠夫

⑳出 願 人 大塚製薬株式会社

徳島市南沖洲2—8—26

東京都千代田区神田司町2丁目

同 田房不二男

9番地

徳島県板野郡松茂町笹木野字八
山開拓143

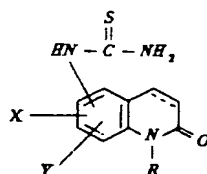
㉑代理人 弁理士 三枝英二 外1名

明 細 書

発明の名称 カルボスチリル誘導体

特許請求の範囲

① 一般式



〔式中X及びYは同一又は相異なって水素原子、

ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。Rは水素原子、置換若しくは非置換のアルキル基、アルアルキル基又はアルケニル基を示す。また3,4位の点線は飽和若

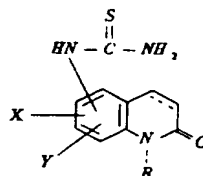
しくは二重結合を示す。〕

で表わされるカルボスチリル誘導体。

発明の詳細な説明

本発明は新規なカルボスチリル誘導体に関する。

本発明の化合物は新規化合物であり、一般式



(1)

〔式中X及びYは同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。Rは水素原子、置換若しくは非置換のアルキル基、アルアルキル基又はアルケニル

基を示す。また3,4位の点線は飽和若しくは二重結合を示す。)で表わされるカルボスチリル誘導体である。該化合物は抗菌作用を有し抗菌剤として有用な化合物である。

一般式(1)に於てX及びYで示されるハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子、炭素原子、弗素原子等を例示でき、カルボアルコキシ基としてはカルボメトキシ基、カルボエトキシ基等を例示でき、低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基及びイソプロピル基の炭素数1~3のアルキル基等を例示でき、また低級アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等を例示できる。一般式(1)に於てRで示されるアルキル基としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロ

ピル基、*n*-ブチル基、2-メチル-3-ビペリジノプロピル基、2-ピロリジノエチル基、2-チオモルホリノエチル基等を例示できる。またRで示されるアルアルキル基としては炭素数が1~4の直鎖若しくは分岐状のアルキレン基と置換若しくは非置換のアリール基とが結合したアルアルキル基を挙げることができ、具体的にはベンジル基、フェネチル基、4-フェニルブチル基、2-メチル-3-フェニルプロピル基、*p*-メトキシベンジル基、ビベロニル基、3,4-メチレンジオキシフェネチル基等を例示でき、またアルケニル基としては炭素数2~4の低級アルケニル基を挙げることができ、具体的にはビニル基、アリル基、1-メチルアリル基等を例示できる。チオウレイド基、X及びYの置換位置は特に限定がなく夫々5位、6位、

7位又は8位のいずれであってもよい。
 本発明の代表的な化合物を以下に掲げる。
 ○ 6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
 ○ 6-チオウレイド-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
 ○ 7-クロロ-6-チオウレイド-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
 ○ 5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
 ○ 6-チオウレイド-1-(2-ビペリジノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
 ○ 5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-1-(2-ビペリジノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
 ○ 6-チオウレイド-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
 ○ 5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル

特許53153-73570(7)

融点 241 ~ 242℃

○ 6-チオウレイド-1-(2-ピペリジノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
融点 213 ~ 216℃

○ 6-チオウレイド-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
融点 209 ~ 211℃

○ 5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 融点 126 ~ 128℃

○ 1-ベンジル-6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル 融点 184 ~ 186℃

○ 1-ベンジル-5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
融点 211 ~ 213.5℃

○ 1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
融点 174 ~ 176℃

○ 1-ピペロニル-6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル 融点 201 ~ 203℃

○ 5,7-ジクロロ-1-ピペロニル-6-チオウ

レイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
融点 116 ~ 120℃

○ 5-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル 融点 206.5 ~ 208℃

○ 1-(2-モルホリノエチル)-5-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
融点 196 ~ 198℃

○ 7-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル 融点 214 ~ 216℃

○ 6-クロロ-8-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル 融点 182 ~ 185℃

○ 6-チオウレイドカルボスチリル
融点 295 ~ 298℃ (分解)

○ 6-チオウレイド-1-(2-ピペリジノエチル)カルボスチリル 融点 291 ~ 293.5℃

○ 1-ベンジル-6-チオウレイドカルボスチリル 融点 261 ~ 263℃

○ 1-(2-N,N-ジエチルアミノエチル)-6-チオウレイドカルボスチリル
融点 271 ~ 272.5℃

○ 1-(2-モルホリノエチル)-5-チオウレイドカルボスチリル
融点 275.5 ~ 277℃

○ 6-クロロ-8-チオウレイドカルボスチリル
融点 263 ~ 265.5℃

(以上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二

BEST AVAILABLE COPY

悪影響を与えない不活性なものがすべて用いられ、例えばアセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類、クロロホルム、塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等のような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグライム等のようなエーテル類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド類のような非プロトン性極性溶媒等を挙げることができる。一般式(II)の化合物と(III)との使用割合は特に限定されず、広範囲の中から適宜選択されるが、通常前者に対して後者を等モル〜5倍モル、好ましくは等モル〜1.2倍モル量用いる。またその反応温度は特に限定され

化合物(IV)に対して酸の場合は通常0.5〜50倍モル、塩基の場合は通常等モル〜30倍モル量にて行うのが好ましい。加水分解温度は特に限定されないが、通常室温〜200℃、好ましくは室温〜150℃にて行われる。反応時間は通常30分〜30時間、好ましくは30分〜10時間である。

以上の如くして一般式(II)の化合物より、一般式(IV)の化合物を経て一般式(I)の化合物が合成される。

かくして得られる本発明化合物は反応終了後、常法に従って反応混合物から単離される。例えば反応混合物の溶剤を留去あるいは希釈あるいは抽出することによって得られる。得られた化合物を必要に応じ分別再結晶法、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の通常の方法に

特開53-73070(5)
ないが、通常0〜200℃、好ましくは室温〜100℃で行われる。反応時間は通常30分〜30時間、好ましくは30分〜5時間である。

化合物(IV)の加水分解反応は通常のアミド加水分解反応を広く適用し得る。酸加水分解反応は酸若しくはアルカリ水溶液により有利に行なわれる。用いられる酸としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等を挙げることができる。またアルカリとしては、苛性ソーダ、苛性カリ、水酸化バリウム、水酸化カルシウム、炭酸ソーダ、炭酸カリ、重炭酸カリ、重炭酸ソーダなどを挙げることができる。またこれらの加水分解反応では、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン等を共存させて行うこともできる。用いる酸や塩基の使用割合は特に限定されないが、化

よって更に精製することができる。

以下に参考例及び実施例を掲げて本発明をより一層明らかにする。

参考例 1

6-ニトロ-3,4-ジヒドロカルボスチリル
4.8gを*N,N*-ジメチルホルムアミド20mlに溶かし、室温攪拌下に50%水素化ナトリウム1.6gを加え、室温で反応する。次いでベンジルクロライド4.2gを加え、40〜50℃にて1時間攪拌する。反応混合物を飽和食塩水150mlに注加し、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を水洗し無水硫酸ソーダで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣をエタノールから再結晶して1-ベンジル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロカルボスチリルの淡黄色針状晶6gを得る。融点103〜104℃

31字
加入

参考例 2

1-ベンジル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロカルボスチリル 3.6 g をエタノール 250 ml に懸濁し、10%パラジウム-炭素 500 mg を加え、水素初圧 5 kg/cm²、反応温度 50℃にて接触還元する。不溶物を除去し、エタノールを留去した後残渣をベンゼン-ヘキサンより再結晶すると6-アミノ-1-ベンジル-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得る。淡黄色針状晶、融点 97~99℃

参考例 3

無水塩化アルミニウム 240 g、塩化カリウム 24 g および塩化ナトリウム 24 g の混合物を浴温 135~145℃にて溶解攪拌し、3,5-ジクロロ-(*p*-ブロモフェニル)アニリド 48 g を少量ずつ添加し、同温度で 2.5 時間攪拌する。

10 分間攪拌する。次いで 6-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル 2.43 g をアセトン 30 ml に懸濁して加え 1 時間還流する。反応混合物を水 200 ml に注加し、析出物を回収して 6-(*N'*-ベンズイルチオウレイド)-3,4-ジヒドロカルボスチリルの淡黄色結晶 4.7 g を得る。

融点 236~237℃

実施例 1

6-(*N'*-ベンズイルチオウレイド)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 4.5 g を 10%苛性ソーダ 25 ml に懸濁し、浴温 80~90℃にて 1 時間反応する。冷後反応混合物を水 25 ml で希釈し析出物を回収し、メタノールより再結晶して 6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル 2.7 g を得る。無色結晶、融点 216~218℃

特開 53-73570 (6)

少時冷却後、反応混合物を碎氷上に注ぎ、析出物を回収、水洗後エタノールより再結晶して 5,7-ジクロロ-3,4-ジヒドロカルボスチリル 2.6 g を得る。無色針状晶、融点 207~208℃

参考例 4

5,7-ジクロロ-6-ニトロ-3,4-ジヒドロカルボスチリルを参考例 1、2 と同様にアルキル化および還元を行い以下の化合物を得る。

○ 5,7-ジクロロ-6-ニトロ-1-ピペロニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
融点 151~153℃

○ 6-アミノ-5,7-ジクロロ-1-ピペロニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
融点 212~214℃

参考例 5

チオシアン酸アンモン 1.3 g をアセトン 30 ml に溶かし、ベンズイルクロライド 1.3 g を加え

実施例 2

5,7-ジクロロ-6-(*N'*-ベンズイルチオウレイド)-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル 2.7 g を 10%苛性ソーダ 12 ml に溶かし 80~90℃で 1 時間反応する。冷後反応混合物に濃塩酸を加えて酸性として結晶を析出させ、次いで濃アンモニア水でアルカリ性とした後析出結晶を回収し、エタノールより再結晶して 5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1.8 g を得る。淡黄色結晶、融点 226~228℃(分解)

実施例 1 又は 2 と同様にして下記化合物を得る。

○ 6-チオウレイド-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル 融点 227~229℃

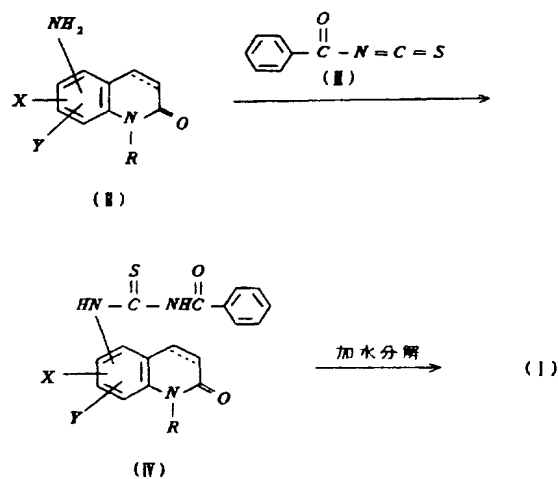
○ 7-クロロ-6-チオウレイド-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル

- 1-ベンジル-6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 1-ベンジル-5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイド-1-ピペロニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-1-ピペロニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 5-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 5-チオウレイド-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 7-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-クロロ-8-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイドカルボスチリル
- 6-ブロム-8-チオウレイドカルボスチリル
- 1-(2-メチル-3-フェニルプロピル)-6-チオウレイド-7-フロル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイド-5,7-ジフロル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイド-5-エトキシカルボスチリル
- 5-チオウレイド-8-イソプロポキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)カルボスチリル
- 6-チオウレイド-5,7-ジブロム-1-(1-メチルアリル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 7-チオウレイド-1-(3-エチルチオプロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイド-1-[3-(*N,N*-メチルエチルアミノ)プロチル]-7-カルボキシカルボスチリル
- 5-チオウレイド-6-シアノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル

- 6-チオウレイド-5-イソプロピル-1-(2-チオモルホリノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 7-チオウレイド-6-エチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイド-7-カルボエトキシカルボスチリル
- 6-チオウレイド-7-クロル-5-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイド-8-エトキシ-7-ブロムカルボスチリル
- 5-チオウレイド-1-(3-イソプロポキシ-2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイド-5,7-ジクロル-1-(2-メチル-3-ピペリジノプロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 8-チオウレイド-5,7-ジブロム-1-(4-ピペリジノプロチル)カルボスチリル

本発明の化合物は種々の方法により製造される

がその一例を挙げれば次式に示す通りである。



(上式に於てX, Y及びRは上記に同じ)

即ち一般式(II)で表わされるアミノカルボスチリル誘導体とベンゾイルイソチオシアナート(III)

とを反応させることにより一般式(IV)で表わされるカルボスチリル誘導体を得、次いで該誘導体を加水分解することにより本発明の化合物(I)が製造される。

一般式(II)の化合物でX及びYが共に水素原子である化合物は公知の化合物である。X及びYが共に水素以外の化合物は公知化合物から容易に製造される。例えば一般式(II)の化合物(式中X及びYは同一又は相異つて水素原子又はハロゲン原子を示す。但しX及びYが共に水素原子であるものを除く。)はハロゲン化反応、ニトロ化反応、還元反応、ジアリ化反応を経由するサンドーマイヤー反応等各種反応を種々選択することにより公知のハロゲンカルボスチリル誘導体、公知のハロゲンニトロカルボスチリル誘導体又は公知のハロ

ゲンアミノカルボスチリル誘導体から容易に製造される。ハロゲン化反応では酢酸、四塩化炭素、メチレンクロライド、エチレンクロライド、クロロホルム、ピリジン等の溶媒中出発原料である化合物に塩素、臭素、溴素、N-ブロムコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド等のハロゲン化剤を反応させればよい。ニトロ化反応では出発原料である化合物に無硫酸若しくは酢酸、無水酢酸、硫酸等の溶媒中、発煙硝酸、濃硝酸、混酸(硫酸、発煙硫酸、リン酸又は無水酢酸と硝酸)、アルカリ金属硫酸塩と硫酸、アセチルニトレート、ベンゾイルニトレート等の有機酸と硝酸との無水物、あるいは四酸化塩素、硝酸と硝酸水銀、アセトンシアノヒドリンのニトレート、アルキルニトレートと硫酸又はポリリン酸等のニトロ化剤を反応さ

せればよい。アミノ基が置換した化合物は上記ニトロ化反応で得られるニトロ基が置換した化合物を還元することにより製造される。この還元反応は炭化物、重二チオン酸ナトリウム、亜硫酸塩等により容易に行なわれる。また上記還元反応で得られるアミノ基が置換した化合物につきジアリ化反応を経由するサンドーマイヤー反応を行なうことにより該アミノ基の位置がハロゲン原子で置換された化合物が製造される。例えばアミノ基が置換した化合物を水溶液中亜硝酸ソーダと塩酸若しくは硫酸を用いて-30℃-室温でジアリ化し、次いで塩化第一銅、臭化第一銅、ヨウ化カリ、臭素、テトラフルオロホロンヒドリド等を反応させればよい。更にX及び/又はYがシアノ基である化合物は、上記サンドーマイヤー反応により得ら

れ、この得られる化合物からX及び/又はYがカルボキシル基である化合物が得られ、さらにはX及び/又はYがカルボアルコキシ基である化合物が得られる。またX及び/又はYがヒドロキシル基である化合物は、上記サンドーマイヤー反応により得られ、この得られる化合物からX及び/又はYが低級アルコキシ基である化合物が得られる。X及び/又はYが低級アルキル基である化合物はX及び/又はYがハロゲン原子である化合物から容易に合成される。このように一般式(II)の化合物は公知の化合物であるか、公知の化合物から容易に製造される化合物である。

化合物(II)と(III)との反応は無溶媒でも溶媒の存在下にも行うことができるが、一般には溶媒の存在下に有利に行われる。溶媒としては、反応に

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.